



TITLE:

ショウジョウバエ近縁種群が栄養環境に柔軟に適応し成長する機構の解析(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

渡辺, 佳織

CITATION:

渡辺, 佳織. ショウジョウバエ近縁種群が栄養環境に柔軟に適応し成長する機構の解析. 京都大学, 2019, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2019-11-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22134>

RIGHT:

Kaori Watanabe, Yasutetsu Kanaoka, Shoko Mizutani, Hironobu Uchiyama, Shunsuke Yajima, Masayoshi Watada, Tadashi Uemura, and Yukako Hattori. 2019. Interspecies Comparative Analyses Reveal Distinct Carbohydrate-Responsive Systems among *Drosophila* Species. *Cell Reports*, 28(10), 2594-2607, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.030. URL: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(19\)31064-2](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(19)31064-2).

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	渡辺佳織
論文題目	ショウジョウバエ近縁種群が栄養環境に柔軟に適応し成長する機構の解析		
(論文内容の要旨)			
<p>栄養は、生物の成長や生命の維持にとって不可欠である。進化の過程で、動物は周囲の多様な栄養環境と相互作用しながら、種ごとに異なる多様な食性を獲得してきた。この食性の観点から、様々な物を食べる広食性の種と、特定の物のみを食べる狭食性の種に分類できる。これまで、狭食性種が特定の食物を好んだり、食物に含まれる毒に耐性を持ったりする仕組みについては比較的研究が進められてきた。一方で、広食性種がどのようにして様々な栄養環境に柔軟に応答し、適応しているかについては不明な点が多く残されている。そこで申請者は、食性の異なるショウジョウバエ近縁種に注目し、栄養環境への適応能力（個体成長）と生体応答の比較解析を行うことで、広食性種の適応を支える分子メカニズムの解明を目指した。</p> <p>まず、モデル生物 <i>Drosophila melanogaster</i> を含む広食性二種と、狭食性三種を用いて、各種の幼虫に栄養バランス（タンパク質と炭水化物の比率）が異なる複数の食餌を摂食させた。その結果、広食性種はどの餌条件に対しても高い適応能力を示す一方で、狭食性三種は高炭水化物かつ低タンパク質の餌において蛹にまで発生できないことを見出した。特に、狭食性種 <i>D. sechellia</i> と <i>D. elegans</i> の蛹までの発生率は、餌中の炭水化物の比率が高くなるにつれて顕著に低下した。そこで、これらの種の自然界での餌の成分解析を行ったところ、広食性種 <i>D. melanogaster</i> の餌には高炭水化物食から低炭水化物食まで幅がある一方で、狭食性種 <i>D. sechellia</i> と <i>D. elegans</i> は炭水化物の比率の低い食物のみを摂取していることがわかった。以上の結果から、申請者は自然界で低炭水化物食のみを食べる狭食性種では、食餌中の炭水化物の比率の増加に適切に応答する機構が働かないのではないかと考えた。</p> <p>そこで、広食性種 <i>D. melanogaster</i> で近年報告された炭水化物への応答機構、TGF-β/Activin シグナル伝達経路に着目した。<i>D. melanogaster</i> における Activin のホモログの一つである Dawdle (Daw) の変異体では、狭食性種 <i>D. sechellia</i> 及び <i>D. elegans</i> と同様に、餌中の炭水化物の比率の増加に伴い蛹までの発生率が低下した。さらに、遺伝子発現と代謝産物の網羅的比較を行った結果、狭食性種 <i>D. sechellia</i> は TGF-β/Activin 経路を含む炭水化物への応答機構に異常がある可能性が示唆された。広食性種 <i>D. melanogaster</i> の野生型は、炭水化物への応答機構を介して全身の各組織で様々な代謝酵素遺伝子の発現量を調節し、異なる餌条件下でも代謝の恒常性を維持できるのに対し、狭食性種 <i>D. sechellia</i> と広食性種 <i>D. melanogaster</i> の <i>daw</i> 変異体ではこのような制御が働かず、高炭水化物条件下で代謝酵素遺伝子群の発現が上昇し、多数の代謝産物の量が増加することがわかった。</p> <p>以上の種間比較解析の結果から、広食性種ではゲノム一環境間相互作用を通して頑健な炭水化物への応答制御機構が進化的に保持されており、この制御機構の働きによって、異なる栄養バランスへの高い適応能力が支えられている可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

幼い個体は食餌から栄養を摂取し、劇的な成長発達を遂げて成熟期へと進む。この動物の一生の前期ライフステージにおいて、様々な栄養環境に動物がどのように巧みに応答して適応しているか、もし適応できなければその個体の成長はどのように破綻するかについて、不明な点が多く残されている。申請者が行った種間比較解析は、この問いに答える有効なアプローチとなる。

申請者は、進化の過程で動物種がそれぞれに獲得してきた多様な食性に着目した。この食性の幅の違いから、動物は、様々な物を食べる広食性種と、特定の物だけを食べて生きる狭食性種に分類でき、ヒトは前者に分類される。申請者は、遺伝的に近縁ながら食性の異なるショウジョウバエ広食性種と狭食性種の間で、異なる栄養バランスへの適応能力や炭水化物応答制御機構の働きが違うことを、マルチオミクス解析を駆使して明らかにした。

現時点では、高炭水化物食に適応できない狭食性種が、炭水化物応答制御機構のどの段階に異常や変異を持つかについて明らかにできていない。その候補には、今回着目した **TGF- β /Activin** シグナル伝達経路やその上流因子に加え、炭水化物応答制御機構として働く未同定の因子やシグナル伝達経路など、複数の可能性が考察されている。また、そもそも種間で、栄養素の取り込みや代謝フラックスにどれだけ違いがあるかは、ほとんど手がつけられていない未開拓の領域と言ってよい。今後、キイロショウジョウバエ以外の近縁種においても、様々な遺伝子組み換えシステムを利用することが可能となり、どの種においても代謝フラックス解析がより容易になれば、高炭水化物食に適応できない狭食性種の原因究明と、広食性種の適応能力を支える遺伝子ネットワークの解明に近付くことができる。

本研究では食餌中の栄養バランスの違いが、幼虫から蛹への発生に与える影響に注目し研究を進めてきた。一方で、成長期に摂取した栄養バランスの違いが、成熟した個体のパフォーマンス、例えば成虫の生殖能力に違いを生み出す可能性が十分に考えられる点についても申請者と議論した。本研究で得られた知見を基盤として、栄養環境の違いが動物の一生に与える影響に興味を持たれる。

ヒトにおいても、肥満や糖尿病などの罹りやすさが人種や個体間で異なることが知られている。また、ショウジョウバエとヒトとの間では、組織やホルモンなどの制御因子の多くが共通している。今後、本研究での成果や種間比較解析のアプローチを応用することで、個体間、そしてショウジョウバエ以外の生物種間においても、栄養やその他の環境因子に対する適応や生体応答の違いを生み出すメカニズムの研究が広く進むことが期待される。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、発生生物学分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和元年10月18日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日